Aus der Abteilung für Zentrale Diagnostik der
Universitätskliniken für Psychiatrie
Direktor: Professor Dr. med. Engelmeier

Weckreaktion im EEG und Zunahme des Carotissinus-Baroreflexes durch den Opiatantagonisten Naloxon unter Halothannarkose
— eine Studie am Hund —

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

AHMED AMASHEH

1984

Aus der Abteilung für Zentrale Diagnostik der
Universitätskliniken für Psychiatrie
Direktor: Professor Dr. med. Engelmeier

Weckreaktion im EEG und Zunahme des Carotissinus-Baroreflexes durch den Opiatantagonisten Naloxon unter Halothannarkose
— eine Studie am Hund —

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

AHMED AMASHEH

1984

"Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf"

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. Hopf

Referent
gez.: Priv. Doz. Dr. Freye

Korreferent
gez.: Fr. Prof. Dr. Fodles

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung und Fragestellung	1
2.	Methodik	5
2.1	Versuchsaufbau und Meßparameter	5
2.2	EEG-Analyse	6
2.3	Versuchsablauf	7
2.4	Datenanalyse und statistische Auswertung	8
3.	Ergebnisse	9
3.1	Effekte von Halothan und von Halothan plus Naloxon auf das EEG und die verschiedenen Frequenzbänder des Powerspektrums	9
3.2	Wirkeffekte von Halothan und Naloxon auf Blutdruck, Herzfrequenz und Baroreflexverhalten des Carotissinus	13
3.3	Wirkeffekte von Naloxon auf das Verhalten halothan-narkotisierter Hunde	14
4.	Diskussion	17
4.1	Endogene Opioide, die natürlichen Liganden der Opiat-rezeptoren	17
4.2	Der mögliche Wirkmechanismus des Opiatantagonisten Naloxon, eine Halothannarkose umzukehren	18
4.3	Der Opiatantagonist Naloxon, ein unspezifisches Analeptikum?	20
4.4	Naloxon bewirkt eine Aufhebung der zentralen, nicht der peripheren Effekte von Halothan	22
4.5	Praktische Verwertung der gewonnenen Ergebnisse	23
5.	Zusammenfassung	24
6.	Tabellen	25
7.	Literaturverzeichnis	27

WECKREAKTION IM EEG UND ZUNAHME DES CAROTISSINUS-BARO-REFLEXES DURCH DEN OPIATANTAGONISTEN NALOXON UNTER HALOTHANNARKOSE

1. Einleitung und Fragestellung

Der Opiatantagonist Naloxon ist in der Vergangenheit wiederholt erfolgreich zur Umkehr nicht opiatbedingter Wirkungen, wie Analgesie und Schlaf, eingesetzt worden. Dies ist insofern als erstaunlich anzusehen, als Naloxon ein Abkömmling des potenten Opiatagonisten Oxymorphon (Numorphan^{R}), Abb. 1, als spezifischer Antagonist für opioidbedingte Effekte angesehen worden war. So wurde mit Naloxon erfolgreich eine valiuminduzierte Atemdepression (Moss 1973, Tech et al. 1978) antagonisiert, als auch eine valiumbedingte Depression zentralnervöser Aktivitäten aufgehoben (Bell 1975).

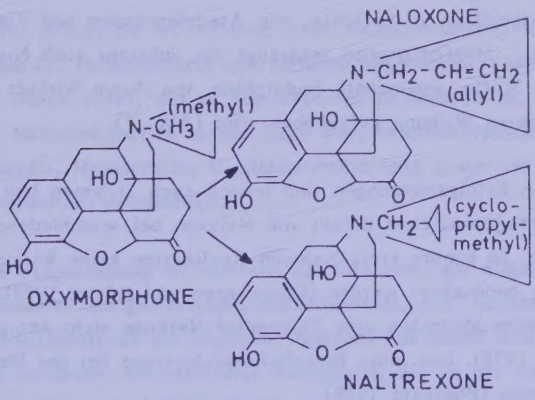


Abb. 1: Ableitung des Opiatantagonisten Naloxon bzw. Naltrexon aus der Muttersubstanz Oxymorphon (Numorphan^{R}).
Das Opiat Oxymorphon wird durch Ersatz der Methylgruppe am Stickstoffatom durch eine Allylgruppe in den wirksamen Antagonisten Naloxon umgewandelt. Beim Naltrexon ist die Methylgruppe durch eine Cyclopropylmethylgruppe ersetzt.

Die Umkehr eines experimentellen endotoxin-, elektro-, hypovolämischen und anaphylaktischen Schocks bei der Ratte und beim Hund konnte durch andere Untersucher erfolgreich demonstriert werden (Belenkey und Holaday 1979, Faden und Holaday 1979, Holaday und Faden 1978, Amir 1982, Reynolds et al. 1980, Grull et al. 1982). Naloxon führte aber auch zu einem Anstieg der LD_{50} bei einer Pentobarbital-Vergiftung der Ratte (Fürst et al. 1977), das heißt der Dosis, wo 50 % der Tiere sterben.

In der Klinik wurde Naloxon erfolgreich bei der febrilen katatonen Schizophrenie eingesetzt, wo Durchflutungstherapie und Neuroleptikamedikation ohne Wirkung waren (Schenk et al. 1978). Andererseits konnte mit dem Opiatantagonisten auch eine alkoholbedingte Intoxikation therapiert werden, ein Wirkeffekt, welcher auf der Antagonisierung der durch Alkohol freigesetzten endogenen Opioide (Endorphine oder Enkephaline) beruhen soll (Jeffcoate et al. 1979). Selbst beim septischen Schock sind aus der Klinik schon die ersten Erfolgsmeldungen publiziert worden (Peters et al. 1981), so daß möglicherweise diese Substanz in der Zukunft einen festen Platz im Arsenal der Therapie von Schockzuständen haben wird.

Über den genauen Wirkmechanismus kann nur spekuliert werden; Naloxon, als ein klassischer und reiner Opiatantagonist, wird üblicherweise zur Umkehr der durch Opiate ausgelösten Wirkeffekte, wie Atemdepression und Vigilanzminderung, eingesetzt. Möglicherweise verdrängt die Substanz auch körpereigene, morphinähnliche Stoffe, sogenannte Endorphine, von ihrem Wirkort am Rezeptor, so daß deren Wirkung aufgehoben wird (Abb. 2).

Neben den vielen Erfolgsmeldungen sind jedoch auch Stimmen laut geworden, die an einem antagonistischen Effekt von Naloxon bei verschiedenen Wirksubstanzen zweifeln. So konnte trotz Naloxon-Applikation keine Wirkung bei einer Valiumsedierung beobachtet werden (Christensen und Hüttel 1979). Des weiteren konnte beim Menschen eine Thiopental-Narkose nicht antagonisiert (Duncalf et al. 1978), bzw. eine Pentobarbital-Narkose bei der Maus nicht aufgehoben werden (Bhargava 1979).

Ähnliche, sich widersprechende Ergebnisse finden sich in der Literatur, wenn es darum geht, eine Lachgas- oder Halothannarkose mit Naloxon zu antagonisieren. Die ursprünglichen positiven Ergebnisse, wie sie von Fink und Berkowitz demonstriert werden konnten (1977) und später von Yang und Mitarbeitern

beim Menschen ihre Bestätigung fanden (Yang et al. 1980), konnten durch andere Laboratorien nicht bestätigt werden (Smith et al. 1978, Harper et al. 1978, Bennett 1978, Pace und Wong 1979, McLeod et al. 1980).

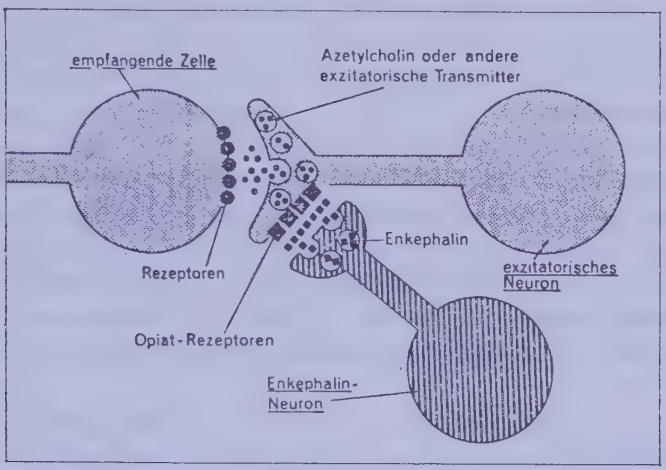


Abb. 2: Das theoretische Grundkonzept der Naloxonwirkung am Enkephalinneuron.

Da beim Tier jedoch die Wirkeffekte einer Halothannarkose unter Durchströmung des IV. Hirnventrikels mit Naloxon aufgehoben werden konnten (Arndt und Freye 1979), war es von Interesse zu überprüfen, inwieweit eine intravenöse Naloxoninjektion in der Lage war, halothantypische Auswirkungen, wie Bradykardie, Hypotension, Vigilanzverminderung sowie ein eingeschränktes Baroreflexverhalten, umzukehren.

Eine solche Fragestellung ist insofern von Interesse, als allgemeine Anaesthetika, insbesondere die gasförmigen Narkosemittel, wie Halothan und Ethran, in ihrer Wirkeffektivität am Ende der Nakrose nur durch Abatmung langsam an Wirkung verlieren. Ein selektiver Antagonist, der in der Lage wäre, die postoperative Phase abzukürzen, damit der Patient schneller wach wird, seine Schutzreflexe wiedererlangt und ohne Überwachung allein gelassen werden kann, existiert nicht.

Die vorliegende Studie zielt deshalb darauf ab, folgenden Fragestellungen nachzugehen:

1. Ist Naloxon in der Lage, die Effekte einer Halothannarkose, insbesondere das eingeschränkte Verhalten der Baroreflexe des Carotissinus und die verminderte Vigilanz, umzukehren?

2. Welches ist die hierfür notwendige Dosis, damit eine Wirkung deutlich wird?

3. Wieviele Minuten nach der Injektion des Antagonisten ist mit einer Umkehr der halothanbedingten Effekte zu rechnen?

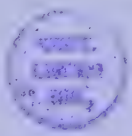
4. Spielen bei der Umkehr der Halothanwirkung möglicherweise endogene Opioide eine Rolle oder handelt es sich hier um einen sogenannten unspezifischen, analeptischen Effekt von Naloxon?

2. Methodik

2.1 Versuchsaufbau und Meßparameter.

Sechs trainierte Hunde wurden für eine wiederholte Untersuchung dahingehend präpariert, daß der arterielle Blutdruck nach Punktion einer in eine Hautfalte vorverlagerten Carotisschlingenarterie kontinuierlich gemessen werden konnte. Über einen Statham P 32 Db Druckwandler wurde die arterielle Blutdruckkurve und über Ableitung II das Elektrokardiogramm mit Hilfe eines Mingographen (Siemens-Elema) kontinuierlich auf Papier aufgezeichnet. Eine Integriereinheit errechnete aus dem QRS-Komplex des EKG die Herzfrequenz pro Minute. Durch Abklemmen beider Carotisschlingenarterien wurde die Baroreflexaktivität des Carotissinus-Reflexes bestimmt, welche sich normalerweise in einem definierten Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz niederschlägt (Von Leersum 1911).

Die kortikale Aktivität der frontalen Hirnregion wurde von den Positionen F_3 - F_4 (Ten-Twenty-System) abgeleitet, indem Silber/Silberchlorid-Napfelektroden auf dem Skalp mit Kollodion fixiert und mit Elektrolytpaste gefüllt wurden. Die indifferente neutrale Elektrode wurde, den Empfehlungen von Werner und Mitarbeitern (1962) entsprechend, auf den Nasenrücken des Tieres plaziert. Die Aktivität der Neuronenverbände des Frontalhirns wurde über einen EEG-Schreiber (Firma Schwarzer) verstärkt, wobei zur Artefaktunterdrückung nach unten eine Frequenzbegrenzung von 0,3 s und nach oben von 30 Hz gewählt wurde. Das Elektroenzephalogramm wurde sowohl auf Papier als auch auf Magnetband (Philipps Analog 7) im Parallelschluß aufgezeichnet. Hierdurch war es möglich, nach visueller Betrachtung artefaktfreie Registrierungen herauszusuchen, die über einen Rechner (Plurimat-S) der Fast-Fourier-Transformation zugeführt wurden, wodurch sogenannte Powerspektrogramme erstellt werden konnten. Repräsentative Beispiele von Powerspektren der frontalen Hirnregion während des Kontrollzustandes, 60 Minuten nach Halothannarkose, als auch nach unterschiedlichen Zeiten unter verschiedener Naloxondosierung, wurden dazu herangezogen, den Vigilanzzustand zu bestimmen.



2.2 EEG-Analyse.

Die Powerspektral-Analyse der kortikalen Aktivitäten wurde mit Hilfe eines digitalen Rechners (Plurimat-S) durchgeführt. Aus artefaktfreien 200 Sekunden langen Epochen wurde eine Signalanalyse (Fast-Fourier-Transformation) vorgenommen, nachdem das jeweilige Signal einen aktiven Filter (Krohn und Hite, Modell 33 43, Butterworth, mit einem Frequenzband von 0.35-30.00 Hz) passiert hatte.

Die Powerspektren wurden dazu benutzt, den Wachheitsgrad der Tiere zu bestimmen. Hierbei war der Rechner so konzipiert, daß das EEG-Spektrum in verschiedene Frequenzbänder aufgeteilt wurde:

Gespannte Aufmerksamkeit	= 25.00-30.00 Hz	= $Beta_4$-Band
Wacher Zustand	= 13.00-25.00 Hz	= $Beta_{1-3}$-Band
Dösiger Zustand	= 8.00-12.50 Hz	= Alpha-Band
Oberflächlicher Schlaf	= 4.10- 8.00 Hz	= Theta-Band
Tiefer Schlaf	= 0.25- 4.00 Hz	= Delta-Band

Die Powerspektren wurden von jeweils zehn Epochen à 200 Sekunden gemittelt und das Ergebnis über eine Tektronik 4010^R Bildschirmeinheit abgebildet, um anschließend über einen Tektronik 4631^R x-y-Schreiber aufgezeichnet zu werden. Aus Gründen einer besseren Übersicht wurde sowohl für die x- als auch für die y-Achse eine logarithmische Einteilung gewählt. Ein Powerspektrum stellt hierbei den Energieanteil in Amplitude^2 pro Frequenzband dar, das heißt die Energie (MV^2), die in einem Bandbereich enthalten ist.

2.3 Versuchsablauf.

Nach wiederholten Kontrollmessungen während des Wachzustandes für 30 Minuten wurde mit Hilfe eines ultrakurzwirkenden Barbiturates (Methohexital 5 mg/kg iv) die Narkose eingeleitet, der Hund intubiert und an ein Narkosekreissystem (Dräger Romulus) angeschlossen. Dem spontan atmenden Tier wurde über einen kalibrierten Verdampfer (Dräger Vapor) Halothan in einer anfänglichen Konzentration von 1.5 Vol% in Sauerstoff zugeführt. Diese Konzentrationsstufe wurde schrittweise reduziert, bis in der 60. Minute nach der Intubation sich das Tier gerade noch in einem anaesthesierten Zustand befand, bei dem es keine Abwehrreaktionen, als auch keinen Blutdruck- und Herzfrequenzanstieg, auf einen schmerzhaften Reiz, wie das Kneifen der Schnauze, demonstrierte. Im Mittel war hierzu eine Konzentration von 0.65 Vol% Halothan notwendig, ein Wert, der durch den Gas-Analyser in der Exspirationsphase kontrolliert wurde (Emma, Multigas Monitor, Firma Engström).

Erst nachdem das Verhältnis zwischen in- und endexspiratorischen Halothankonzentrationen relativ niedrig war, das heißt nur ein Unterschied von maximal 0.025 Vol% bestand, konnte angenommen werden, daß ein Äquilibrium zwischen der alveolären Gaskonzentration und der Konzentration des Narkosemittels im ZNS bestand.
Hierauf wurde Naloxon in einer Dosierung von 100 µg/kg intravenös über einen Zeitraum von 60 Sekunden appliziert. Eine solche hohe Dosierung erschien notwendig, weil die vorangegangenen Untersuchungen gezeigt hatten, daß eine genügend hohe Konzentration im Gehirn den entscheidenden Punkt bei der Umkehr von allgemeinen Anaesthetika, wie Halothan, durch den Opioid-Antagonisten Naloxon darstellt (Arndt und Freye 1979).
Dasselbe Tier wurde am darauffolgenden Tag ähnlichen Versuchsbedingungen unterworfen, nur mit dem Unterschied, daß jetzt eine Dosis von 200 µg/kg Naloxon, also eine Verdoppelung der Erstdosis, injiziert wurde.

Während des Versuches wurde kontinuierlich der arterielle Blutdruck, die Herzfrequenz und das EEG aufgezeichnet, sowie alle fünf Minuten die Reflexaktivität des Carotissinus durch Abklemmen beider Carotiden über einen Zeitraum von einer Minute überprüft.

2.4 Datenanalyse und statistische Auswertung.

Die Werte für Blutdruck und Herzfrequenz im Kontrollzustand, unter Halothannarkose, als auch 5, 10, 15, 20 und 30 Minuten nach der Naloxoninjektion wurden von der Originalregistrierung in alpha-numerische Werte übertragen. Desgleichen wurde das Verhalten von Blutdruck und Herzfrequenz, das heißt die Anstiegshöhe beider Parameter unter Carotidenabklemmung in numerische Werte umgerechnet.
Die EEG-Power-Spektralanalyse, das heißt die absoluten Energieinhalte der verschiedenen Frequenzbänder wurden vom Computer errechnet und ausgedruckt.

Eine statistische Analyse wurde mit Hilfe des Wilcoxon-Rank-Summentestes durchgeführt, wobei die Wirkeffekte im Vergleich zur reinen Halothannarkose berechnet wurden. Eine statistische Signifikanz ist dann gegeben, wenn p gleich oder kleiner als 0.05 ist.

3. Ergebnisse

3.1 Effekte von Halothan und von Halothan plus Naloxon auf das EEG und die verschiedenen Frequenzbänder des Powerspektrums.

Die Power-Spektralanalyse, die den jeweiligen Vigilanzzustand reflektiert, verdeutlicht, daß im Gegensatz zum wachen Kontrollzustand, wo das Maximum der Power im schnellen Frequenzbereich zu finden ist (15-30 Hz), die Halothannarkose eine Verschiebung der Leistungsmaxima in den niedrigeren Frequenzbereich, in das Theta- und Delta-Band (0.5-8.0 Hz) bewirkt. Im letzten Fall kann somit von einem tiefen Schlafzustand gesprochen werden. Verdeutlicht wird dies in Abb. 3, wo die Halothannarkose (0.64 Vol% in Sauerstoff) zu einer deutlichen Zunahme der Leistung im langsamen Frequenzband führt.

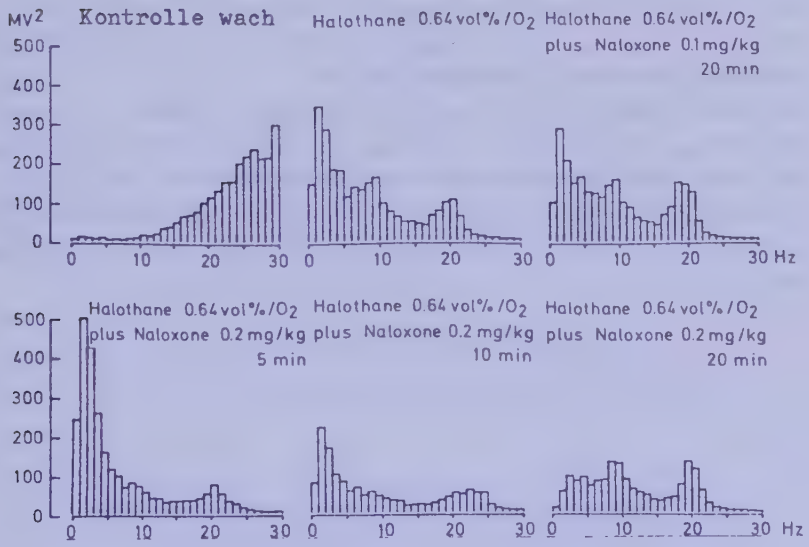


Abb. 3: EEG-Powerspektrum beim Hund.
Im Gegensatz zum Ausgangsbefund mit einer maximalen Leistung im schnellen Frequenzbereich (25-30 Hz) bedingt Halothan eine Verschiebung nach links in den langsamen Frequenzbereich (0.5-8.0 Hz). Dieser Halothan-Effekt kann im EEG durch hohe Dosen von Naloxon (200 µg/kg iv) durchbrochen werden. Das Maximum der Power im langsamen Frequenzbereich bricht zusammen, so daß die schnellen Bereiche wieder dominant werden. Diese naloxonbedingte Wirkung ist als eine "arousal"-Reaktion zu werten.

Während die zusätzliche Verabreichung von 100 µg/kg Naloxon nur zu einer geringen Zunahme der Leistung im schnellen Frequenzbereich führt (15-30 Hz), bedingt eine Dosierung von 200 µg/kg Naloxon jedoch eine stetige Verminderung der Leistung im Delta-Band (0.25-4.00 Hz). In der 20. Minute nach der Naloxoninjektion schließlich kommt es zu einer ausgeprägten Verschiebung der Leistung vom Delta-Band zu dem schnellen Frequenzband um 25-30 Hz, das als Beta-Band charakterisiert ist. Diese zeitabhängigen naloxon-induzierten EEG-Veränderungen sind in einem weiteren Beispiel (Abb. 4) verdeutlicht, wobei die Originalregistrierungen der frontalen Hirnaktivität, so, wie sie vom EEG-Geräte verstärkt wiedergegeben werden, sichtbar sind. Vom wachen Zustand, wo schnelle Frequenzen mit niedrigen Amplituden vorherrschen, wandelt sich das Bild unter Halothannarkose nach 60 Minuten, und ein langsames Frequenzmuster mit hohen Amplituden wird dominant.

Die Naloxoninjektion von 200 µg/kg führt zu einer graduellen Umkehr des EEG-Frequenzmusters, in dem in der 20. bis 25. Minute nach der Injektion ein EEG vorherrscht, welches dem Wachzustand sehr ähnlich ist. Danach verschwindet der Naloxoneffekt wieder, so daß in der 35. Minute wieder ein EEG-Muster erscheint, wo niedrige Frequenzen und hohe Amplituden sichtbar werden. Dieses entspricht wieder einer reinen Halothannarkose.

Die Power-Spektralanalyse des gleichen Versuchs zeigt Abbildung 5, wo eine zeitabhängige Verschiebung der Leistungsmaxima vom Delta-Band in den Alpha- und Beta-Bereich nach Naloxongabe eintritt. Auch hier ist zu sehen, wie der "Weck"-Effekt um die 20. Minute am deutlichsten ist, während spätere Perioden ein Bild erkennen lassen, wo die Halothanwirkung wieder voll zum Durchschlag kommt.

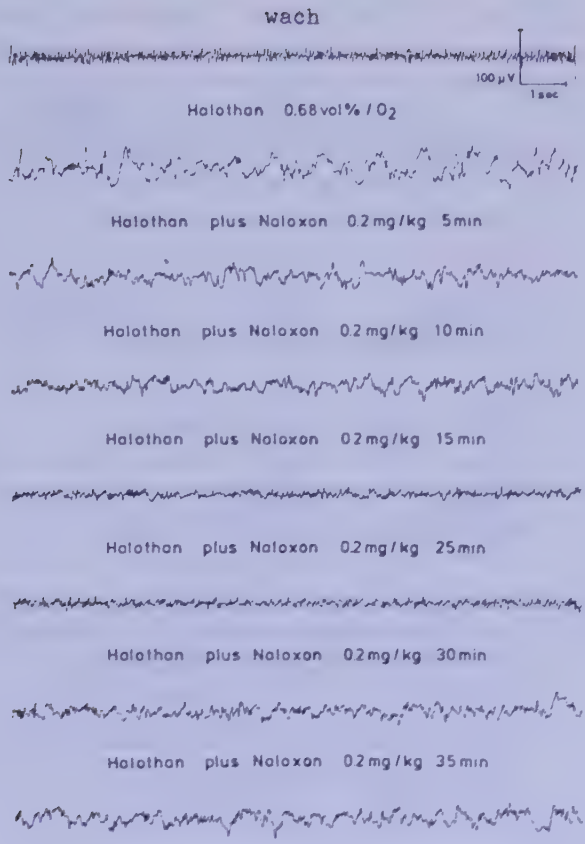


Abb. 4: Repräsentatives Beispiel der EEG-Aktivitäten im Wachzustand, unter Halothannarkose und während unterschiedlicher Zeitintervalle nach Naloxoninjektion von 200 µg/kg. Niedrige Frequenzen mit hohen Amplituden, wie sie für den anaesthesierten Zustand charakteristisch sind, werden durch Naloxon langsam in hohe Frequenzen mit niedrigen Amplituden umgewandelt. Dieser Effekt ist in der 20. bis 25. Minute so ausgeprägt, daß ein Bild vorherrscht, wie es sich im Wachzustand ableiten läßt. In der 35. Minute nach Naloxoninjektion herrscht der anaesthetische Zustand wieder vor.

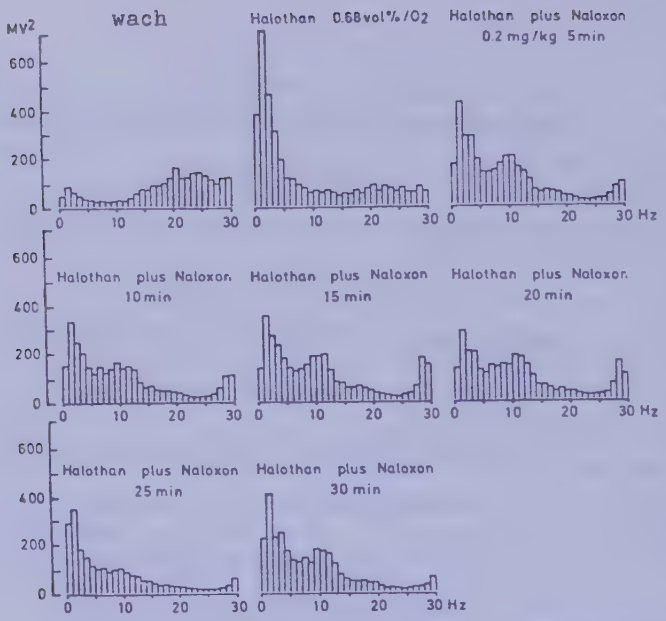


Abb. 5: Der gleiche Versuch wie in Abb. 4, nur mit dem Unterschied, daß die kortikalen Potentialschwankungen der Fast-Fourier-Transformation unterzogen wurden und sogenannte Powerspektren erstellt werden konnten.
Die dominante Leistung im langsamen Frequenzbereich (0.25-8.00 Hz) unter Narkose, die einen Zustand von Hypnose und Schlaf reflektiert, wird graduell durch Naloxon in ein Bild umgewandelt, wo das hohe Frequenzband (25-30 Hz) durch einen Leistungszuwachs charakterisiert ist. Letzteres stellt eine Weckreaktion dar.

Eine Zusammenfassung der Naloxonwirkung auf das EEG ist in Tabelle 1 und 2 ersichtlich, wo die mittleren absoluten Powerinhalte der verschiedenen Frequenzbänder von sechs Versuchen aufgezeigt werden.

Im Vergleich zur reinen Halothannarkose führt die zusätzliche Naloxoninjektion zu einer signifikanten ($p < 0.05$) Verminderung der Power im Delta-(0,25-4.00 Hz)- und Alpha-(8-12 Hz)-Band, sowie zu einer signifikanten ($p = 0.05$) Zunahme der Power im $Beta_4$-Band(25-30 Hz).

3.2 Wirkeffekte von Halothan und Naloxon auf Blutdruck, Herzfrequenz und Baroreflexverhalten des Carotissinus

Die zeitabhängigen Veränderungen in den EEG-Aktivitäten laufen parallel mit den Veränderungen im Baroreflexverhalten des Carotissinus.
Im oberen Anteil von Abb. 6 wird ersichtlich, wie im Vergleich zum wachen Ausgangswert Halothan zu einer deutlichen Beeinträchtigung des Baroreflexverhaltens sowohl für den Blutdruck als auch für die Herzfrequenz führt. Dieser Effekt ist durch die Injektion des Opiatantagonisten Naloxon in einer Dosierung von 200 µg/kg insofern umkehrbar, als im Vergleich zum Wert unter der Narkose 15 Minuten nach der Naloxon-Injektion eine signifikante Zunahme ($p<0.05$) des Reflexverhaltens deutlich wird.
Diese Zunahme betrifft sowohl das Reflexverhalten für den Blutdruck als auch für die Herzfrequenz und ist noch in der 20. bzw. 25. Minute nach Naloxon-Injektion nachweisbar.
In der Folgezeit ist der Naloxon-Effekt nicht mehr so offensichtlich. und es kommt wieder zu einer Verminderung beider Parameter.
Die durch Halothan induzierte Hypotension zeigt ebenfalls einen signifikanten Anstieg, indem in der 20. und 25. Minute nach Naloxon-Injektion es zu einem deutlichen Anstieg im vorher niedrigen Blutdruckniveau kommt.
Für die Herzfrequenz ist ein solcher Effekt nicht nachweisbar, was möglicherweise mit der in dieser Studie gefundenen geringeren Beeinträchtigung durch Halothan im Vergleich zum wachen Ausgangswert zusammenhängt.

3.3 Die Wirkeffekte von Naloxon auf das Verhalten halothannarkotisierter Hunde

Während die Veränderungen in der EEG-Aktivität das kortikale Korrelat zu einem veränderten, d. h. gesteigerten Vigilanzzustand darstellen, kommt es gleichzeitig auch zu einer Veränderung im Verhalten der Tiere. Aus einem Zustand von Indifferenz auf Reize, wie Kneifen der Schnauze, führt Naloxon trotz gleichbleibender Halothan-Konzentration zu Hyperventilation und Bewegungen mit dem Kopf, während einige Tiere die Augen öffneten und den Endotrachealtubus nicht mehr tolerierten.

Diese "arousal"-Reaktion oder Weckreaktion hat ebenfalls, wie die Veränderungen in den kortikalen Aktivitäten, ihren Höhepunkt in der 20. bis 25. Minute nach Naloxon-Injektion. Hieraus wäre abzuleiten, daß der gesteigerte Vigilanzzustand im EEG und die Weckreaktionen der Tiere in einem engen Zusammenhang stehen.

Wie bei den EEG-Aufzeichnungen ist der Naloxon-Effekt in Bezug auf das Verhalten der Tiere nach 30 Minuten nicht mehr nachweisbar; dies ist dadurch charakterisiert, daß bei gleichbleibender Halothan-Konzentration die Tiere wieder ruhiger werden, langsamer atmen beziehungsweise den Endotrachealtubus tolerieren. Desgleichen sind irgendwelche Reaktionen auf einen Reiz, wie das Kneifen der Schnauze, nicht mehr auslösbar, so daß von einer ausreichenden Narkosetiefe gesprochen werden kann.

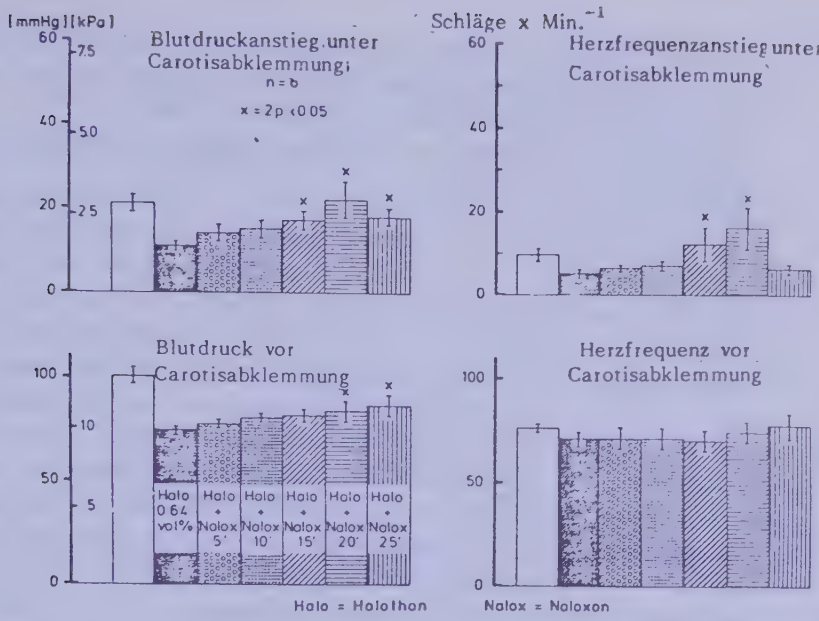


Abb. 6: Die Veränderungen von Blutdruck, Herzfrequenz und deren Antwort auf beidseitige Carotisabklemmung im Wachzustand, unter Halothan-Narkose und während verschiedener Zeitintervalle nach zusätzlicher Naloxon-Injektion
(Mittelwerte $\pm$ mittlere Fehler, n = 6)

Halothan bewirkt in einer Konzentration von im Mittel 0.64 Vol% beim Hund eine charakteristische Hypotension, eine mäßige Bradykardie und eine deutliche Beeinträchtigung des Baroreflexverhaltens des Carotissinus. Letzteres wird in der Abklemmung beider Carotiden und dem daraus verringerten Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz über einen Zeitraum von einer Minute deutlich (Abb. 6).

Die zusätzliche Injektion von Naloxon 200 µg/kg führt zu einer graduellen Umkehr der Hypotension, sowie der verminderten Klemmeffekte beider Carotiden. Dieser Effekt ist besonders in der 20. Minute nach der Injektion des Antagonisten ausgeprägt, in einer Zeit, wo die halothanbedingte Hypotension und das beeinträchtigte Reflexverhalten für Blutdruck und Herzfrequenz unter Carotidenabklemmung einen signifikanten ($p \leq 0.05$) Anstieg aufweisen.

Dieser naloxonbedingte Anstieg ist auch noch in der 25. Minute nach der Injektion des Antagonisten vorhanden, zeigt dann jedoch eine abfallende Tendenz, die in der 30. Minute und besonders in der 35. Minute nach der Injektion wieder Werte wie unter einer reinen Halothannarkose erreicht (Tabelle 3).

Die durch Halothan nur mäßige ausgeprägte Bradykardie erfährt unter der zusätzlichen Naloxoninjektion nur einen unwesentlichen Anstieg, der sich zum Wert unter reiner Halothannarkose nicht signifikant verhält.
In keinem der Fälle kommt es durch Naloxon zu einem Überschießen der Kreislaufeffekte.

4. Diskussion

4.1 Endogene Opioide, die natürlichen Liganden der Opiatrezeptoren

Bereits 1954 postulierten Beckett und Casy aufgrund stereochemischer Überlegungen die Existenz von Bindestellen für Opiate im Gehirn. Erst 20 Jahre später jedoch gelang der experimentelle Nachweis (Pert und Snyder 1973, Simon et al. 1973, Terenius 1973).
Die Suche nach dem endogenen Liganden führte in der Folgezeit zur Identifikation von Enkephalinen (Hughes et al. 1975) und dem Nachweis der stärker wirkenden Endorphine (Guillemin et al. 1977), Wirkstoffe von Peptidcharakter, die selektiv mit den Opiatbindestellen interagieren.
Die hierdurch eingeleiteten Forschungsaktivitäten charakterisierten eine neue Phase neurobiochemischer Wissenschaften. Für zahlreiche bisher nur unklare Phänomene der Biochemie und Physiologie des Menschen bieten sich nun neue Ansatzpunkte zur Vertiefung des Verständnisses; die hieraus resultierenden Konsequenzen sind zur Zeit jedoch noch keineswegs absehbar.
Die Euphorie der ersten Stunde ist in der Folgezeit einer arbeitsreichen Auseinandersetzung mit vielen Detailerkenntnissen gewichen, so daß ein geschlossenes Konzept der Endorphin-Enkephalin-Forschung trotz weltweiter Forschungsanstrengungen eher wieder in weite Ferne zu rücken scheint. Die Spannweite der aktuellen wissenschaftlichen Fragestellungen betrifft so unterschiedliche Gebiete wie Schmerzforschung, Regulation der Baroreflexfunktion, Vigilanz, Streß und Sucht- als auch Verhaltensforschung

Die vorliegende Studie beschränkt sich allein auf den möglichen Zusammenhang von endogenen Opiaten im Kreislauf- und Vigilanzverhalten unter einer Halothannarkose, wobei auf die Praktibilität im klinischen Routinebetrieb Rückschlüsse gezogen werden.

4.2 Der Wirkmechanismus des Opiatantagonisten Naloxon, eine Halothannarkose umzukehren

Die vorliegenden Ergebnisse demonstrieren jedenfalls, daß Naloxon als Opiatantagonist in der Lage ist, eine halothaninduzierte Beeinträchtigung der zentralen Vasomotorenregulation als auch eine narkosebedingte Vigilanzverminderung umzukehren.
Im Hinblick auf die Baroreflexfunktion kann der genaue Wirkort mit der vorliegenden Studie jedoch nicht nachgewiesen werden. Der Opiatantagonist Naloxon kann hierbei sowohl einen direkten Wirkeffekt auf die Sensibilität der Dehnungsrezeptoren im Carotissinus ausüben und/oder die autonomen Zentren für die Kreislaufregulation im Hirnstamm beeinflussen. Ergebnisse anderer Untersucher, wo das Naloxon selektiv durch den IV. Hirnventrikel des halothannarkotisierten Hundes geleitet wurde, deuten jedoch darauf hin, daß hierbei möglicherweise Strukturen beeinflußt werden, die den IV. Hirnventrikel begrenzen (Arndt und Freye 1979). Da in diesen Fällen nur das pharmakologisch aktive, linksdrehende Isomer von Naloxon eine Wirkung aufwies, während das rechtsdrehende Isomer keine Wirkung aufwies, kann auf eine selektive Interaktion mit einer besonderen Bindegruppe geschlossen werden (Arndt und Freye 1980).
Dieser Nachweis einer Stereospezifität läßt den Schluß auf eine mögliche Freisetzung endogener Opioide durch das allgemeine Anaesthetikum Halothan zu, ein Wirkmechanismus, der auf neue interessante Prinzipien gasförmiger Narkotika hinweist. Somit würden Anaesthetika nicht Membranveränderungen an den Nervenzellen bewirken, vielmehr würde über den Umweg der Freisetzung endogener Opioide das Narkosemittel seine Wirkung entfalten.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen anderer Untersucher (Arndt und Freye 1979) deuten die vorliegenden Resultate jedoch nicht auf eine direkte Interaktion mit Opiat-Bindestellen hin.
Diese Folgerung ist daraus abzuleiten, daß der postulierte mögliche kompetetiv-antagonistische Effekt von Naloxon erst nach der 20. Minute voll wirksam wird; bei der Antagonisierung von morphininduzierten Effekten dagegen kommt der Wirkeffekt von Naloxon schon in der 2. bis 8. Minute voll zum Tragen.
Ngai und Berkowitz (1976) konnten demonstrieren, daß der maximale Wirkspiegel von Naloxon im ZNS nach parenteraler Applikation innerhalb der ersten fünf Minuten zu erwarten ist.
Danach ist ein exponentieller Abfall der Hirnkonzentration zu verzeichnen.

Somit kann davon ausgegangen werden, daß in den vorliegenden Versuchen in der 20. Minute nach Naloxoninjektion kein maximaler Wirkspiegel im ZNS mehr vorliegt, zu einer Zeit also, wo der Wirkeffekt von Naloxon am größten ist. Dieser Effekt scheint somit nicht direkt an das Naloxon gekoppelt zu sein; vielmehr deutet die lange Latenzverschiebung auf einen weiteren, viel langsamer arbeitenden Wirkmechanismus hin.

4.3 Der Opiatantagonist Naloxon, ein unspezifisches Analeptikum?

Als möglicher Mittler des Naloxoneffektes könnte zum Beispiel das zyklische AMP (Aminomonophosphat) angesehen werden. An isolierten Zellkulturen konnte nämlich durch Opioide ein Abfall des zyklischen AMP induziert werden, ein Wirkeffekt, der durch Naloxon voll reversibel war (Sharma et al. 1975), und erst nach zehn Minuten seine maximale Wirkung erreicht hatte. Aufgrund dieser Ergebnisse könnte der durch Naloxon induzierte späte Effekt eine Erklärung finden. Denn um eine endogene Opioidwirkung zu antagonisieren, müßte viel weniger Wirksubstanz notwendig sein. Nach der Applikation von 210 µg/kg Morphin zum Beispiel ist schon eine Dosis von 5 µg/kg Naloxon in der Lage, die durch das Opiat induzierte Atemdepression und den zentral deprimierenden Effekt innerhalb von zwei bis vier Minuten aufzuheben (Hasbrouk 1971). In den eigenen Versuchen dagegen tritt die "antagonistische" Wirkung von Naloxon erst nach 20 Minuten ein. Des weiteren weist die für die Induzierung eines Weckeffektes unter der Halothannarkose hohe Dosierung von Naloxon 1200 µg/kg auf eine unspezifische "arousal"-Reaktion hin.

Eine solche nicht-antagonistische, eher analeptische Wirkung von Naloxon postulieren Aldrete und Goldman (1979) sowie Sawynok und Mitarbeiter (1979). Sie konnten nämlich demonstrieren, daß neben Naloxon (800 µg) auch ein unspezifisches zentrales Analeptikum, das Doxapram (40 000 µg) zu signifikanten Weckeffekten nach einer Gasnarkose mit verkürzten, postanaesthetischen Erholungszeichen führte.

Zu ähnlichen Schlußfolgerungen kommen auch Chapman und Benedetti (1979); sie konnten mit Hilfe somatosensorisch-evozierter Potentiale beim Menschen eine partielle, jedoch nicht totale Umkehr der zentralen Deprimierung von Lachgas beim Menschen demonstrieren. Im EEG erreichten auch Artu und Mitarbeiter (1979) mit Hilfe des Naloxon eine Zunahme der Frequenz bei gleichzeitigem Abfall der Amplitudenhöhe unter Halothannarkose am Hund nachweisen.

Daß der naloxoninduzierte Weckeffekt eher unspezifischer Natur ist, vermuten auch Roy und Stulken (1979); bei ihren Versuchen war sowohl das zentrale Analeptikum Doxapram als auch völlig andere Substanzen, wie der zentrale Cholinesterasehemmer Physostigmin, in der Lage, die Halothaneffekte im EEG umzukehren.

Andere Untersucher, insbesondere Forschungsgruppen, die hohe Dosen von Naloxon zur Aufhebung einer Gasnarkose beim Tier verwendeten

(2-250 mg/kg), kamen zu keinen eindeutigen Ergebnissen; sie sprechen deshalb von dem Unvermögen des Opiatantagonisten Naloxon, die Wirkeffekte einer Allgemeinnarkose aufzuheben (Bennet 1978, Harper et al. 1978, Smith et al. 1978). Diesem Widerstreit der Meinungen kann vielleicht insofern gerecht werden, wenn man bedenkt, daß Naloxon vorzugsweise Bindungsaffinitäten mit der μ-Klasse der Opiatrezeptoren aufweist (Kosterlitz et al. 1973, Lord et al. 1977, Wüster et al. 1980).

Diese Gruppe von Bindestellen für Opioide, welche ursprünglicherweise von Martin und Mitarbeitern hypothetisiert wurde, um die unterschiedlichen Wirkeffekte verschiedener Opioide zu erklären (Martin et al. 1976), stellt eine Subpopulation von Opiatbindestellen dar.

Diese Population scheint besonders mit synthetischen Opioiden (Morphin, Fentanyl z. B.) zu interagieren. Enkephaline, das heißt die endogenen Opioide dagegen scheinen eher mit den von Kosterlitz und Mitarbeitern (Lord et al. 1977) beschriebenen delta-Rezeptoren in Wechselwirkung zu treten (Wüster et al. 1978). Für diese Bindestellen weist der Opiatantagonist Naloxon jedoch eine weit weniger große Affinität auf (Kosterlitz et al. 1973, Lord et al. 1977). Sollte nun das gasförmige Anaesthetikum Halothan wirklich zu einer Freisetzung endogener Opioide mit Peptidcharakter führen, so wäre im Grund eine vorzugsweise Wechselwirkung mit den delta-Rezeptoren zu erwarten, einer Bindegruppe, mit der gerade der Opiatantagonist Naloxon weniger gut interagiert.

Andere, mehr spezifische Antagonisten, die zu der delta-Rezeptorgruppe vorzugsweise eine Affinität aufweisen, würden dann viel wirkungsvoller sein, um die durch Halothan induzierten Veränderungen aufzuheben.

Daß Naloxon möglicherweise sogar keine selektive Affinität zu Opioid-Bindestellen im ZNS aufweist, sondern auch auf andere inhibitorische Transmittersysteme einen Einfluß ausübt, vermutet eine andere Arbeitsgruppe (Dingledine et al. 1979). Sie konnte nämlich demonstrieren, daß Naloxon die gamma-Aminobuttersäure (GABA) - ein Neurotransmitter im ZNS, dem inhibitorische Eigenschaften innewohnen - in ihrer Wirkung hemmt. Somit würde Naloxon im Grunde einen unspezifischen Effekt ausüben, der dadurch charakterisiert ist, daß inhibitorische Neuronenverbände blockiert werden; der exzitatorische Anteil würde dann die Oberhand bekommen, und eine Weckreaktion ist die Folge.

4.4 Naloxon bewirkt eine Aufhebung der zentralen, nicht jedoch der peripheren Effekte von Halothan

Die Ergebnisse einer Umkehrbarkeit von elektroenzephalographisch langsamen Aktivitäten durch Naloxon sowie die Steigerung des durch Halothan beeinträchtigten Carotissinus-Reflexes weisen auf einen zentralen Effekt des Opiatantagonisten hin. Die Ergebnisse von Hartung (1982) hinsichtlich der Kontraktilität des isolierten Papillarmuskels von Katzen dagegen deuten auf eine deprimierende, additive Eigenschaft von Halothan und Naloxon hin. Diese Kontraktilitätsminderung, die am Menschen in einem halothancharakteristischen Blutdruckabfall mündet, kann somit als Unvermögen von Naloxon gedeutet werden, die negativen Wirkeffekt des Anaesthetikums am Herzen zu antagonisieren. Bei einer sogenannten anaesthetischen Grenzkonzentration liegen die Ergebnisse, wie sie in der vorliegenden Studie gewonnen wurden, jedoch völlig anders. Die zentralnervösen Strukturen und die Reflexe spielen bei der Regulation des Blutdrucks eine bedeutende Rolle, indem sie reflektorisch durch Frequenzsteigerung das Blutdruckniveau wieder anheben können. Somit wird auch verständlich, daß die Baroreflexe, die durch zentralnervöse Strukturen reguliert werden, nach Naloxoninjektion eine deutliche Anhebung der Kreislaufvariablen, Blutdruck und Herzfrequenz bewirkt. Dieses Reflexverhalten kommt dem im wachen Kontrollzustand sehr nahe. Es wird aber auch verständlich, daß die Effekte höherer Konzentrationen von Halothan, das heißt Konzentrationen, die über der hier benutzten mittleren Konzentration von 0,64 Vol% liegen, durch Naloxon kaum eine Änderung erfahren werden. Denn schon vorangegangene Untersuchungen (Arndt und Freye 1979) deuteten an, daß bei einer Verdoppelung der Halothankonzentration (0,64 Vol% auf 1,2 Vol%) die ehemals wirksame Konzentration von Naloxon im IV. Hirnventrikel des Hundes nicht in der Lage war, Vigilanzminderung und eingeschränktes Baroreflexverhalten umzukehren.

4.5 Praktische Verwertung der gewonnenen Ergebnisse

Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse wird deutlich, daß Naloxon nur bei einer sogenannten Grenzkonzentration von Halothan, einer Konzentration, wie sie üblicherweise erst in der Ausleitungs- bzw. der postoperativen Phase einer Gasnarkose auftritt, einen positiven Effekt bewirkt. Diese Phase der Narkose ist durch eine verminderte Vigilanz und ein eingeschränktes Kreislaufreflexverhalten charakterisiert, so daß eine postoperative Überwachung der Kreislaufparameter bei dem noch bewußtseinseingeschränkten Patienten notwendig wird.
Eine Überwachung muß üblicherweise solange fortgesetzt werden, bis eine deutliche zeitliche und räumliche Orientierung eingetreten ist, alle Reflexe vollständig zurückgekehrt sind und stabile Kreislaufverhältnisse vorliegen.
Um diesen Zustand zu verkürzen, der durch Abfluten des Anaesthetikums aus dem Organismus über die Lungen zeitlich terminiert ist, könnte Naloxon als mögliches Therapeutikum eingesetzt werden. Bis jedoch klare Richtlinien und Dosierungsvorschläge gegeben werden können, müßten noch weitere Untersuchungen zum therapeutischen Einsatz des Opiatantagonisten Naloxon nach einer Halothannarkose durchgeführt werden.
Zumindest läßt die vorliegende Studie den vorsichtigen Schluß zu, daß Naloxon - eine Substanz, die ihren gesicherten Platz in der Therapie opioidbedingter Nebenwirkungen hat - möglicherweise von potentiellem Interesse nach einer Gasnarkose ist.
Wegen der Notwendigkeit, hierbei relativ hoch dosieren zu müssen, sollten jedoch überschießende sympathikotone Effekte wie Tachykardie, Hypertonus und zentrale Erregung antizipiert werden.
Die vorliegenden Ergebnisse verdeutlichen aber auch, daß eine Steigerung des Barreflexverhaltens vom Carotissinus nicht über den Ruheausgangswert erfolgt, beziehungsweise der Weckeffekt im EEG keine epileptiformen Anzeichen aufweist.

5. Zusammenfassung

Weckreaktion und Zunahme des Carotissinus-Reflexes durch den Opiatantagonisten Naloxon unter Halothannarkose.

Die Effektivität des Opiatantagonisten Naloxon, kardiovaskuläre, respiratorische und zentralnervös-deprimierende Effekte allgemeiner Anaesthetika - wie Halothan, Cyclopropan oder Lachgas - aufzuheben, scheint auf den durch die Anaesthetika freigesetzten endogenen Opioiden (Endorphine, Enkephaline) zu beruhen. Diese in der Literatur beschriebene Wirkweise wird jedoch nicht von allen Autoren beobachtet. Aufgrund der Diskrepanz der Meinungen schien es angebracht, die Effektivität von Naloxon nach einer Gasnarkose von der praktischen Seite abzuklären.

Es wurde deshalb die Wirkweise des Antagonisten in Bezug auf das eingeschränkte Baroreflexverhalten des Carotissinus, aber auch auf den verminderten Wachzustand einer Halothannarkose (0,64 Vol% in Sauerstoff) an sechs Hunden untersucht. Zu diesem Zweck wurde Naloxon an verschiedenen Tagen in einer Dosierung von 100 bzw. 200 µg/kg als Bolus dem narkotisierten Tier intravenös injiziert und anschließend die kortikalen Aktivitäten mit Hilfe des EEG sowie die Carotissinus-Baroreflexaktivität unter beidseitiger Carotidenabklemmung auf Blutdruck und Herzfrequenz untersucht.

Im Vergleich zu 100 µg/kg war die doppelte Dosis (200 µg/kg) von Naloxon in der Lage, eine halothaninduzierte, zentrale Beeinträchtigung der Kreislaufregulation des Carotissinus (Blutdruck- und Frequenzanstieg unter Abklemmung beider Carotiden), als auch die narkosetypische Verlangsamung der EEG-Aktivitäten umzukehren. Dieser Effekt war in der 20. Minute nach der Injektion am ausgeprägtesten. Eine halothanbedingte Bradykardie war durch die Gabe von Naloxon nicht zu beeinflussen.

Da erst 20 Minuten nach Naloxon die Weckreaktion im EEG deutlich wird (hohe Frequenzen, niedrige Amplituden) und hierzu Dosierungen von Naloxon notwendig sind, die zur Aufhebung der Effekte eines synthetischen Opioids um fast das Hundertfache höher liegen, scheint der Wirkmodus nicht über eine Antagonisierung endogener Opioide zu laufen. Vielmehr kann es sich hier um unspezifische - analeptische - Wirkeffekte handeln, wobei als Wirkungsmittler ein zweites Messenger-System (Gabaerg) zu diskutieren ist.

Versuch Nr.	Kontrolle - wach		Halothan 0.64 Vol% in O_2		plus Naloxon 200 µg/kg	
	0.25-4.00 Hz	25.0-30.0 Hz	0.25-4.00 Hz	25.0-30.0 Hz	0.25-4.00 Hz	25.0-30.0 Hz
1	660	1833	11448	204	1546	315
2	75	1681	12754	94	652	159
3	653	1379	12021	690	1149	1357
4	672	1854	15909	790	2516	1292
5	517	1676	15196	666	2360	235
6	783	1512	11629	160	880	300
$\bar{x}$	560	1655,83	13159,5	434	1517,17	609,67
SD	252,19	183,86	1920,38	312,94	774,46	556,83
SEM	102,96	75,06	783,9	127,76	316,17	227,32

Tabelle 1:
Die absoluten Power-Werte für zwei Frequenzbänder des EEG zu unterschiedlichen Situationen.
Im Vergleich zum wachen Ausgangswert induziert Halothannarkose eine Abnahme der Leistung im schnellen Frequenzbereich (25.0-30.0 Hz) und eine Zunahme der Leistung im Delta-Band (0.5-4.0 Hz). Dieser Effekt wird durch die zusätzliche Naloxoninjektion signifikant verändert.

	Halothan	Naloxon
Delta-Band (0.25-4.00 Hz)	1160 ± 509	264 ± 100
	$p < 0.05$	
Theta-Band (4.00-8.00 Hz)	1034 ± 442	617 ± 260
	n. s.	
Alpha-Band (8.00-12.00 Hz)	738 ± 213	604 ± 200
	$p < 0.05$	
$Beta_{1-3}$-Band (13.0-25.0 Hz)	60 ± 30	81 ± 28
	n. s.	
$Beta_4$-Band (25.0-30.0 Hz)	51 ± 16	65 ± 15
	$p = 0.05$	

Tabelle 2:
Die prozentualen Veränderungen in der Gesamtaktivität verschiedener Frequenzbänder im EEG im Vergleich zum Wachzustand, wobei die Halothannarkose (0.64 Vol% in Sauerstoff) mit der zusätzlichen Naloxoninjektion (200 µg/kg) verglichen wird.
Mittelwert ± mittlerer Fehler bei n = 6.
Halothan führt zu einem Leistungsanstieg hauptsächlich im Delta- und Theta-Band; die folgende Naloxoninjektion induziert eine Verminderung der Leistung im Delta-, Theta- und Alpha-Band sowie zu einer Zunahme der Leistung im $Beta_4$-Band.

Der Wilcoxon-Test für den Vergleich gepaarter Daten (Halothan-Naloxon) ist signifikant im Delta-, Alpha- und im $Beta_4$-Bereich und signalisiert "arousal".

	$\overline{Pa}$ (mmHg)	$\overline{HF}$ (Schläge/Min.)	$\Delta\overline{Pa}$ (mmHg)	$\Delta\overline{HF}$ (Schläge/Min.)
Kontrolle - wach	100 ± 4	76 ± 2	21 ± 1,5	10 ± 2
Narkose (Halothan 0.64 Vol% in O_2)	74 ± 2	71 ± 4	11 ± 1	5 ± 1
Narkose plus Naloxon nach 5 Min.	77 ± 2	71 ± 5	14 ± 2	7 ± 1
Narkose plus Naloxon nach 10 Min.	80 ± 1	71 ± 5	15 ± 2	7 ± 1
Narkose plus Naloxon nach 15 Min.	81 ± 3	70 ± 5	17 ± 2	12 ± 4
Narkose plus Naloxon nach 20 Min.	83 ± 5	74 ± 5	22 ± 4	16 ± 5
Narkose plus Naloxon nach 25 Min.	86 ± 5	77 ± 6	18 ± 2	7 ± 1
Narkose plus Naloxon nach 30 Min.	79 ± 7	73 ± 3	15 ± 2	6 ± 2

Tabelle 3: Die Effekte von Halothan und Halothan plus Naloxon (200 µg/kg) auf den mittleren arteriellen Blutdruck ($\overline{Pa}$), die Herzfrequenz ($\overline{HF}$) sowie deren Anstieg ($\Delta\overline{Pa}$, $\Delta\overline{HF}$) auf beidseitige Carotisabklemmung (Baroreflexverhalten des Carotissinus).
n = 6 Mittelwert ± mittlerer Fehler

7. Literaturverzeichnis

1. Aldrete JA, Goldman E: Is naloxone a non-specific analeptic?
   Anesthesiology 50, 270 (1979)

2. Arndt JO, Freye E: Perfusion of naloxone through the fourth cerebral ventricle reverses the circulatory and hypnotic effects of halothane.
   Anesthesiology 51, 58 (1979)

3. Artu AA, Steen PA, Michenfelder JD: Cerebral metabolic effects of naloxone.
   Anesthesiology 51, 46 (1979)

4. Belenky GL, Holaday JW: The opiate antagonist naloxone modifies the effects of electroconvulsive shock (ECS) on respiration, blood pressure and heart rate.
   Brain Res 177, 414 (1979)

5. Bell EF: The use of naloxone in the treatment of diazepam poisening.
   J Pediatr 87, 803 (1975)

6. Bennett PB: Naloxone fails to antagonize the righing response in rats anesthetized with halothane.
   Anesthesiology 49, 9 (1978)

7. Bhargawa HN: Studies of the possible role of brain endorphins in pentobarbital anesthesia and toxicity in mice.
   Anesthesiology 51, 398 (1978)

8. Chapman CR, Benedetti C: Nitrous oxide effects on cerebral evoked potential to pain.
   Anesthesiology 51, 135 (1979)

9. Christensen KN, Hüttel M: Naloxone does not antagonize diazepam-induced sedation
   Anesthesiology 51, 187 (1979)

10. Dingleirne R, Iversen LL, Breuker E: Naloxone as a GABA antagonist: Evidence from iontophoretic receptor binding and convulsant studies
    Eur J Pharmacol 47, 19 (1979)

11, Duncalf D, Nagashima H, Duncalf RM: Naloxone fails to antagonize thiopental anaesthesia.
    Anaesth Analg 57, 558 (1978)

12. Faden AI, Holaday JW: Opiate antagonists: A role in the treatment of hypovolemic shock.
    Science 205, 317 (1979)

13. Fink AD, Berkowitz BA: Antagonism of general anesthesia by naloxone in rat.
    Anesthesiology 46, 241 (1977)

14. Fürst Z, Foldes FF, Knoll J: The influence of naloxone on barbiturate anaesthesia and toxicity in the rat.
    Life Sci 20, 921 (1977)

15. Guillemin R: Endorphins, brain peptides that act like opiates.
N Engl J Med 296, 226 (1977)

16. Harper MH, Winter PM, Johnson BH: Naloxone does not antagonize general anesthesia in the rat.
Anesthesiology 49, 3 (1978)

17. Hartung E: Nebenwirkungen von Opiaten und Opiatantagonist am Myokard und ihre Wechselwirkung mit Halothan. Eine Studie am isolierten Papillarmuskel der Katze.
Habilitationsschrift, Universität Düsseldorf (1983)

18. Hasbrouck LD: The antagonism of morphine anaesthesia by naloxone.
Anaesth Analg 50, 954 (1971)

19. Holaday JW, Faden AI: Naloxone reversal of endotoxin hypotension suggests role of endorphine in shock.
Nature 275, 450 (1978)

20. Hughes JT, Smith TW, Morgan B, Fothergill L: Purification and properties of enkephalin possible endogenous ligand for morphine receptors.
Life Sci 16, 1753 (1975)

21. Jeffcoate WJ, Cullen MH, Herbert M, Hastings AG: Prevention of effects of alcohol intoxication by naloxone.
Lancet 2, 1157 (1979)

22. Kosterlitz HW: Agonist and antagonist action of narcotic analgesic.
Drugs. University Park Press, London (1973)

23. Lord JAH, Waterfield AA, Hughes J, Kosterlitz HW: Endogenous opioid peptides: Multiple agonists and receptors.
Nature (London) 267, 495 (1977)

24. MacLeod BA, Ping PC, Jenkins LC: The absence of antagonism by naloxone during halothane/nitrous oxide anaesthesia in man.
Canad Anaesth Soc J 27, 29 (1980)

25. Martin WR, Eades CG, Thompson JA, Huppler RE, Gilbert PE: The effect of morphine and morphine-like drugs in non-dependent and morphine-dependent chronic spinal dog.
J Pharmac & Expt Ther 197, 517 (1976)

26. Moss LM: Naloxone-reversal of non-narcotic induced apnea.
J Am Coll Phys 1, 46 (1973)

27. Ngai SH, Berkowitz BA, Yang JC, Hemstead J, Spector S: Pharmacokinetics of naloxone in rats and in man.
Anesthesiology 44, 398 (1976)

28. Pace NL, Wong KC: Failure of naloxone and naltrexone to antagonize halothane anaesthesia in the dog.
Anaesth Analg 58, 36 (1979)

29. Pert CB, Snyder SH: Opiate receptor: Demonstration in nervous tissue.
Science 179, 1011 (1973)

30. Peters MP, Friedman PA, Johnson MW, Mitch WE: Pressor effects of naloxone in septic shock.
Lancet 1, 529 (1981)

31. Roy RC, Stullken EH: EEG arousal by doxapram, naloxone, and physostigmine.
Anesthesiology 51, 47 (1979)

32. Sawynok J, Pinsky C, LaBella FS: On the specifity of naloxone as an opiate antagonist.
Life Sci 25, 1621 (1979

33. Schenk GK, Enders P, Engelmeier MP, Ewert T, Herde-Merten S, Köhler KH, Lodemann E, Matz D, Pach J: Application of the morphine antagonist naloxone in psychic disorders.
Drug Res 8, 1274 (1978)

34. Sharma SK, Nirenberg M, Klee WA: Morphine receptors as regulators of adenylate cyclase activity.
Proc Nat Acad Sci 72, 590 (1975)

35. Simon EJ, Miller JM, Edelmann J: Stereospecific binding of the potent narcotic analgesic 3H-etorphine to rat brain homogenates.
Proc Natl Acad Sci 73, 2515 (1973)

36. Smith RA, Wilson M, Miller KW: Naloxone has no effect on nitrous oxide analgesia
Anesthesiology 49, 6 (1978)

37. Tech CJB, Lehane JR, Jones JG: Respiratory depression following diazepam: Reversal with high-dose naloxone. Anesthesiology 53, 193 (1980)

38. Terenius L: Characteristics of the receptor for narcotic analgesics in synaptic plasma membrane fractions from rat brain.
Acta Pharmacol Toxicol 33, 377 (1973)

39. Van Leersum EG: Eine Methode zur Erleichterung der Blutdruckmessung an Hunden.
Pflügers Arch ges Physiol 142, 377 (1911)

40. Werner J, Jantschke K, Hildebrandt-Nowski E: Eine fortlaufende Schlaftiefenmessung mittels Elektroenzephalo-Elektrookulographie (EEG und EOG) beim Hund.
Zentralbl Veterinärmed 9, 565 (1962)

41, Wüster M, Schulz R, Herz A: Opioid antagonists and agonists: Action on multiple opiate receptors.
In: Way EL (ed.), Exogenous and Endogenous opiate agonists and antagonists.
Pergamon Press, New York (1980)

42. Wüster M, Schulz R, Herz A: Specifity of opioids towards the μ-, δ-, and ε-opiate receptors.
Neuroscience Letters 15, 193 (1978)

43. Yang JC, Clark WC, Ngai SH: Antagonism of nitrous oxide analgesia by naloxone in man.
Anesthesiology 52, 414 (1980)

Danksagung:

Herrn Priv.-Doz. Dr. E. Freye möchte ich hiermit für seine Anregungen und kritischen Hinweise während der Studie danken. Erst hierdurch war es mir möglich, die Arbeit in der vorliegenden Form abzuschließen.
Frau M. Dokk hat mir bei der Ableitung des EEG hilfreich zur Seite gestanden, während Herr D. Zerbin die gesamte Auswertung der EEG-Daten mit Hilfe des Computers überwachte. Beiden soll an dieser Stelle mein ganz besonderer Dank ausgesprochen werden.
Bei der Studie wurden die technischen Einrichtungen der Abteilung für zentrale Diagnostik im Universitätsklinikum für Psychiatrie in Essen benutzt. Für diese Möglichkeit möchte ich mich bei dem Leiter der Abteilung, Herrn Dr. G. K. Schenk, bedanken.
Für die ausgezeichnete Sekretariatsarbeit bedanke ich mich bei Frau H. Hamatschek.

L e b e n s l a u f

Am 15. August 1939 wurde ich in Jaffa geboren.

Von 1946 bis 1951 besuchte ich die Volksschule
in Jericho-Jordanien.
Von 1952 bis 1957 besuchte ich das Gymnasium
in Jerusalem, wo ich 1957 mein Abitur absolvierte.

Nach Abschluß meiner Schulausbildung verließ ich
meine Heimat, um Medizin in Deutschland zu studieren.
Im Wintersemester 1957/58 nahm ich mein Medizin-
studium an der Universität in Münster (Westfalen) auf.
Nach dem Sommersemester 1963 legte ich mein Staatsexamen
in Münster ab.
Von 1966 bis 1971 Facharztausbildung in der Chirurgie
in Schwerte und Recklinghausen.
1971 Annerkennung als Arzt für Chirurgie.